

**Die Wirkung von
NOR-Androstenolonphenylpropionat
bei Osteoporose und von Methyloestrenolon
bei Melanosarkom auf den Stickstoff- und
Calcium-Stoffwechsel**

Paula Lang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Seitz

DIE WIRKUNG VON NOR-ANDROSTENOLONPHENYLPROPIONAT BEI
OSTEOPOROSE UND VON METHYLOESTRENOLON BEI MELANOSARKOM
AUF DEN STICKSTOFF- UND CALCIUM-STOFFWECHSEL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paula Lang

aus

München

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. SEITZ

Dekan: Professor Dr. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 5. 58

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Chemie und Pharmakologie des Nor-Androstenolonphenylpropionat	6
Chemie und Pharmakologie des Methyloestrenolon	10
Problemstellung	12
Methodik	14
Ergebnisse	18
Diskussion	20
Zusammenfassung	21
Anhang Kurve 1	23
Kurve 2	24
Kurve 3	25
Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	28

EINLEITUNG

Durch eingehende Forschungen auf dem Gebiet der Keimdrüsenhormone wurden in rascher Folge teils durch Synthese, teils durch Abbau der drei Grundtypen Testosteron, Oestron und Progesteron eine ganze Reihe neuer Steroide entdeckt und dargestellt. Länger schon war bekannt, dass die Sexualsteroiden ausser ihren geschlechtsspezifischen Eigenschaften auch noch allgemein stoffwechselfördernde Wirkungen haben; z.B. Retention von Stickstoff mit Ansatz von Muskelmasse, Retention von Calcium und Phosphaten, Einfluss auf die Tätigkeit der Osteoblasten in der Knochenmatrix.

Es war klinisch von grosser Bedeutung, als man durch Veränderungen in der Struktur der Sexualsteroiden Substanzen gewann, die ausser und statt der geschlechtsspezifischen die stoffwechselfördernde Wirkung besonders ausgeprägt besaßen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung zweier neu entwickelter Steroide, die den Sexualhormonen nahe stehen: Nor-Androstendiolphenylpropionat und Methyltestosteron. Beide Präparate wurden von der pharmazeutischen Firma Organon als Versuchsstoffe 330 und 306 zur klinischen Erprobung gegeben und kamen inzwischen als Durabolin und Orgasteron in den Handel.

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE

DES NOR-ANDROSTENOLONPHENYLPROPIONAT

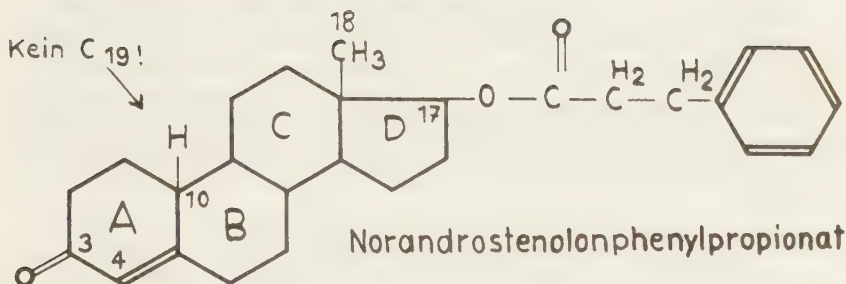
Das Testosteron und einige seiner Ester, z.B. Methyltestosteron und Testosteronpropionat, besitzen zwar eine kräftige anabole, jedoch auch eine stark virilisierende Wirkung, die für verschiedene klinische Indikationen unerwünscht ist.

Auf der Suche nach anabolen Steroiden mit möglichst geringer androgener Wirkung fand man die Nor (= no radical)-Steroide. Sie unterscheiden sich von Testosteron und seinen Estern durch das Fehlen der CH_3 -Gruppe von C 19.

Das Nor-Androstenolon (oder Nor-Testosteron) verbindet mit einem guten anabolen einen relativ geringen androgenen Effekt (HERSHBERGER et al. 1953, BARNES et al. 1954 a). Diese gleiche erwünschte Eigenschaft fand man auch bei verschiedenen seiner Ester, wie Cyclopentylpropionat (BARNES et al. 1954b, HOLLIFIELD et al. 1956), Benzoat (U.S.A. Patent 1955) und seinen 17 Methyl- und Äthylverbindungen (OVERBEEK und DE VISSER 1956, SAUNDERS und DRILL 1956, MC SWINEY und PRUNTY 1956).

Es erwies sich, dass das Phenylpropionat des Testosteron (DEKANSKI und CHAPMAN 1953) sowohl eine kräftige anabole und zugleich dem Testosteron gegenüber eine bedeutend verlängerte Wirkung hat. Für weitere Untersuchungen vereinigte man daher die beiden günstigen Eigenschaften, die gute und verlängerte anabole bei geringer androgener Wirkung, im Phenylpropionat des Nor-Androstenolon.

Die Strukturformel von Nor-Androstenolonphenylpropionat (Nor-TPP) gleicht der des Testosteronphenylpropionat (TPP) doch fehlt die C 19-Gruppe zwischen A- und B-Ring: 19-Nor-17 β -hydroxy-3-keto-androst-4-en-17-phenylpropionat.



Folgende tiexperimentelle und klinische Untersuchungen gaben bis heute Aufschluss über das neue Präparat:

OVERBEEK und DE VISSER verglichen die anabole und androgene Wirksamkeit von Testosteron und einiger seiner Ester mit Nor-TPP im Hershberger Test. Die Ergebnisse dieses Tierversuchs zeigten, dass Nor-TPP eine 4mal grössere Gewichtszunahme des musculus levator ani als TPP und dessen halben androgenen Effekt auf die Samenbläschen bei Ratten bewirkt. Nor-TPP bestätigte auch die erwartete langanhaltende Wirkung. Als Nebenerscheinung fanden die Autoren eine progestative Wirkung auf den Uterus, leichte Nierenvergrößerung und mässige Nebennieren- und Thymusatrophie, ferner einen antikatabolen Effekt nach Hydrocortisongaben.

BLASIUS, KÄFER, SEITZ stellten im Tierexperiment in vier Versuchsreihen fest, dass die Steroidhormone eine "echte Zunahme der kontraktilen Substanz des Herzmuskels" bewirken und "dass der proteinaufbauende Effekt des Testosteron unabhängig von der androgenen Wirkung auch den Nor-Steroiden eigen ist".

HARTENBACH beschrieb den positiven Effekt von Nor-TPP auf die Eiweissbilanz bei der Operationsvorbereitung von Patienten in schlechtem Allgemeinzustand. Eine Stabilisierung des Mineral- und Eiweisshaushalts und der Alkalireserve auf die Dauer von 14 Tagen wurde durch einmalige Injektion von 50 mg Nor-TPP erreicht.

Um die negative Wirkung des Cortison, wie Verlust wichtiger Mineralstoffe und Eiweißstoffe zu hemmen, ohne dessen antiphlogistische und antiallergische Eigenschaften zu vermindern, verwandte der gleiche Autor mit gutem Erfolg das nicht virilisierende Nor-TPP. "Das neu entwickelte 19-Nor-Steroid (Durabolin) scheint in dieser Richtung nach anfänglicher Überprüfung an bisher 32 Patienten am stärksten wirksam zu sein."

JONXIS und MAATS untersuchten vergleichsweise den Einfluss von Testosteron und Nor-TPP bei untergewichtigen Kindern. Beide Präparate bewirkten etwa gleiche Stickstoffretention und gleiche Gewichtszunahme, jedoch hatte Nor-TPP den Vorteil, nicht virilisierend zu wirken.

LAMBILLON behandelte vier Jungen, die an tropischer Asthenie litten, mit Nor-TPP. Das Gewicht normalisierte sich, Virilisierung trat nicht ein. Der gleiche gute Erfolg zeigte sich bei 26 erwachsenen Patienten mit tropischer Asthenie. Die Gewichtszunahme betrug meist 1 bis 1 1/2 kg pro Woche, die Patienten wurden aktiver, der Blutdruck normalisierte sich. Ungünstige Nebenerscheinungen traten nicht ein.

GERBRANDY und HELLENDORRN fanden, dass Nor-TPP auch in höheren Dosen, als sie allgemein üblich sind, deutlich weniger virilisierend wirkt als Testosteronpropionat.

Der calciumretinierende Effekt der Sexualsteroiden konnte vor allem bei Mammakarzinom mit osteolytischen Skelettmetastasen untersucht werden:

GRIBOFF, PEARSON, LAIRD-MYERS, KENNEDY und VAN DOMMELEN stellten in ihren Untersuchungen die calciumretinierende Wirkung des Testosteron fest.

DEN HOED, GERBRANDY und HELLENDORRN u.a. wiesen darauf hin, dass in manchen Fällen bei Testosteronbehandlung die osteolytischen Knochenmetastasen noch mehr aktiviert werden und erhöhte Calcium-Ausscheidung auftritt.

DORFMAN u. M. geben an, daß 95 % der im weiblichen Organismus entstehenden oestrogenen Hormone aus androgenen Hormonen gebildet werden und WEST, LAIRD-MYERS und NATHANSON wiesen nach, dass auch exogen zugeführtes Testosteron in oestrogene Stoffe umgewandelt werden

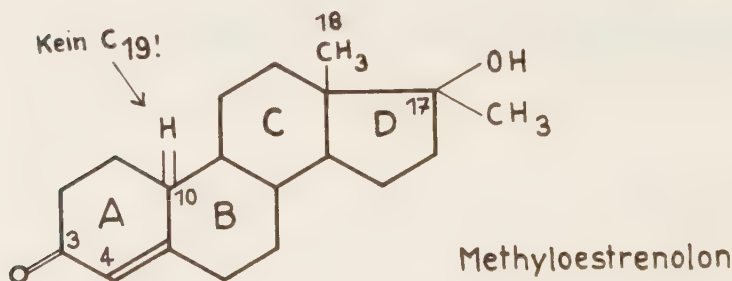
kann. Auf Testosterontherapie kann demnach bei Patienten, bei denen diese Umsetzung verstärkt stattfindet, eine Stimulierung der Knochenmetastasen eintreten.

DORFMAN wies im Laborversuch nach, dass Nor-TPP im Gegensatz zu Testosteron gar nicht oder jedenfalls viel langsamer in oestrogene Substanz umgesetzt wird (MEYER u. M.).

Auch die klinischen Erfahrungen mit Nor-TPP bei Mammakarzinom mit Skelettmetastasen sind günstig ausgefallen (VAN DOMMELEN, GERBRANDY, V.D. WERFF).

CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE DES METHYLOESTRENOLON

DIJERASSI u. M. gelang 1954 die Synthese eines neuen Steroids, des 17- α -Methyl-17- β -hydroxy-3-keto-4-oestren bzw. 17- α -Methyloestren-4-en-17- α -3-on oder kurz Methyloestrenolon genannt.



Wie aus der Strukturformel hervorgeht, steht dieses neue Steroid einerseits dem Oestron nahe (woraus es auch entwickelt wird), andererseits ähnelt es dem Methyltestosteron. Das Methyloestrenolon hat jedoch nicht die C-19-Gruppe zwischen A- und B-Ring, sodass der neue Stoff auch als 19-Nor-Methyl-Testosteron bezeichnet werden kann.

Demzufolge gehört auch dieses Steroid wie das beschriebene Nor-TPP zur Gruppe der Nor-Steroide und liess auf Grund seiner chemischen Struktur eine gute anabole bei geringer geschlechtsspezifischer Wirksamkeit erwarten.

Bisher wurde in zahlreichen Untersuchungen die Wirkung des neuen Stoffes geprüft. Zur Veröffentlichung kamen folgende Ergebnisse:

OVERBEEK und DE VISSER fanden im Tierversuch eine gewisse anabole Wirkung. Diese Annahme resultierte aus den Ergebnissen des Hershberg-Testes, wobei nach Gaben von Methyloestrenolon die Hypertrophie des musculus levator ani, der Samenbläschen und der Prostata bei männlichen Ratten beobachtet wurden. Das neue Steroid zeigte eine relativ stärkere Wirkung auf den Muskel als auf Samenbläschen und Prostata.

BLASIUS, KÄFER und SEITZ sahen - ebenfalls im Tierversuch - nach Anwendung von Testosteron und verschiedener seiner Ester einerseits und der beiden neuen Norsteroiden Nor-TPP und Methyloestrenolon andererseits, eine Zunahme der kontraktilen Substanz im Herzmuskel. Sie fanden, dass zu diesem Resultat nicht unbedingt die androgene Wirkung des männlichen Sexualhormons erforderlich ist und dass die eiweissanabolische Wirkung "durch den gestagenen und luteinisierenden Effekt des Methyloestrenolon höchstwahrscheinlich noch verstärkt wird".

OVERBEEK und DE VISSER schlossen nach Ausfall des Hershbergtestes auf androgene Wirksamkeit des neuen Präparates.

FERIN sah bei Erprobung am Krankenbett keine androgene Wirkung. Diese Diskrepanz liegt wahrscheinlich entweder in der Dosierung begründet oder in der unterschiedlichen Ansprechbarkeit von Versuchstier und Mensch (FERIN).

Nach den Tierexperimenten (Allan Doisy-Test) von OVERBEEK und DE VISSER zeigt das neue Präparat eine verschwindend geringe und praktisch zu vernachlässigende oestrogene Wirkung.

Der Ausfall des Clauberg 'ests und klinische Beobachtungen ergaben sowohl ausserhalb als auch während der Gravidität eindeutig einen starken Progesteron-Effekt. (FERIN, OVERBEEK und DE VISSER). Diese Wirkung war nach der chemischen Struktur des Methyloestrenolon nicht unbedingt zu erwarten.

Auch STAEMMLER und LAURITZEN fanden durch ihre klinischen Untersuchungen den starken progestativen Effekt des Methyloestrenolon bestätigt. Sie hoben in ihrer Publikation besonders die Möglichkeit der oralen Verabreichung, die niedrige Dosierung und die gute Verträglichkeit hervor.

PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Nor-TPP auf den Stickstoff- und Calciumstoffwechsel bei Osteoporose und der Einfluß von Methylöstrenolon auf den Stickstoffhaushalt eines Melanosarkomkranken untersucht.

Applikation von Nor-TPP (Präparat 330) bei Osteoporose:

Albright hat als Erster - angeregt durch Beobachtungen im Tierexperiment - auf die engen Zusammenhänge zwischen Keimdrüsenfunktion und Knochenwachstum hingewiesen.

Mit dem Sistieren der Keimdrüsenfunktion geht ein allgemeiner Vitalitätsverlust einher. Das Fehlen der stimulierenden Wirkung der Geschlechtshormone wirkt sich auch auf den Knochen aus: Trotz genügender Calcium-Zufuhr erfolgt mangels aktiver Osteoblastenfunktion keine ausreichende Knochenbildung bei gleichbleibendem Knochenabbau, sodaß der Knochen atrophisch wird.

Die vordem übliche Therapie der praesenilen und senilen Osteoporose mit Calcium und Vitamin D ist heute weitgehend durch die Hormontherapie verdrängt.

Da die Testosteron-Behandlung häufig mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden ist, und eine lange Behandlungsdauer erfordert, erwartet man sich von Nor-TPP, dessen stoffwechselfördernde und nichtvirilisierende Eigenschaften sich bereits recht gut bewährt haben, einen besseren Erfolg.

Applikation von Methylöstrenolon (Präparat 306) bei Melanosarkom:

Präp. 306 wurde bei einem 30jährigen Patienten mit Melanosarkom zusätzlich zur Strahlenbehandlung angewandt.

"Zur Frage einer direkten Stoffwechselbeeinflussung menschlicher Krebsgewebe durch Sexualhormone" nahmen W. Dirscherl und H. Breuer in einer Publikation Stellung (Ztschrft.f.Krebsforschung Bd. 59/1953). Die Autoren sahen im Laborversuch einen normalisierenden Einfluss von Sexualhormonen auf die Atmung und Glykolyse tierischer Gewebe. Sie prüften hierauf den Einfluss dieser Steroide auf Mamma- und Prostata-

Krebsgewebe und auf nichtgeschlechtsspezifische Blastomgewebe. Es zeigte sich eine Stoffwechselwirkung zwar bei Mamma- und Prostata-Krebsgewebe, nicht jedoch bei den nicht geschlechtsgebundenen Blastomen.

Wenn die Sexualhormone auch keinen direkten Einfluss auf geschlechtsunabhängige Tumoren haben, so kann man sich doch ihre eiweiss-stabilisierenden Eigenschaften zunutze machen und eine Besserung des Allgemeinzustandes des Pat. versuchen.

Bei unserer Untersuchung wurde (wie bei Nor-TPP) auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit Methyloestrenolon von diesem Präparat eine robrierende Wirkung bei ausbleibendem androgenen Effekt erwartet.

METHODIK

Bei unserem Patienten, der an einer Osteoporose litt, wurde in der Zeit von 27 Tagen eine Behandlung mit insgesamt 150 mg Nor-TPP durchgeführt. Verabreicht wurde das Präparat in Form öligiger Lösung zur intramuskulären Injektion. Am 7. Tag der Versuchsdauer bekam der Patient zum Vergleich 50 mg Testoviron, am 12. Tag 50 mg Nor-TPP, am 20. Tag 100 mg Nor-TPP. Während dieser Zeit wurde die Calcium- und Stickstoff-Bilanz und der Calcium- und Stickstoffgehalt des Blutes ermittelt.

Der Patient mit Melanosarkom bekam während einer Untersuchungsdauer von 8 Tagen insgesamt 250 mg Methyloestrenolon, verabreicht in Form von Tabletten. Am 4., 5., 6., 7. und 8 Tag der Versuchsdauer wurden jeweils 10 Tabletten (1 Tabl. zu 5 mg) gegeben. In dieser Zeit wurden die Stickstoffbilanz und der Blut-Stickstoffgehalt bestimmt.

Bestimmung der Calciumbilanz:

Die Calciumbilanz wurde aus der Calcium-Einfuhr und -Ausfuhr errechnet, wobei die Calcium-Einfuhr aus der Kost des Patienten (nach Tabellen von Documenta Geigy) und die Calcium-Ausfuhr durch quantitative Bestimmung des Stuhl- und Urin-Calciumgehaltes ermittelt wurden.

Calcium-Bestimmung im Blut:

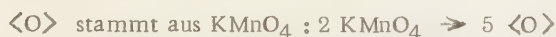
2 ccm Serum, 2 ccm aqua bidest. und 1 ccm 4 %ige Ammoniumoxalat-lösung wurden in ein Zentrifugenglas pipettiert und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde 15 Min. bei 3000 U/min. zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit abgesaugt. Darauf folgte das "Waschen", indem der Rückstand mit 3 ccm 3 %iger Ammoniumchloridlösung versetzt, geschüttelt und dann wieder 15 Min. zentrifugiert wurde. Dieser Vorgang wurde 3mal wiederholt. Zum Bodensatz wurden nun 2 ccm 1n H_2SO_4 gegeben und das Ganze für 1 Min. in ein kochendes Wasserbad gestellt. Hierbei löste sich der Niederschlag unter Bildung von CaSO_4 . Nun wurde mit n/100 Kaliumpermanganatlösung titriert bis der Farbumschlag 2 Min. bestehen blieb.

Chem. Vorbemerkung für sämtliche durchgeführten Calciumbestimmungen:

Ca wird gefällt als $(\text{COO})_2\text{Ca}$:



Titriert wird die Oxalsäure:



2 Mol KMnO_4 liefern also 5 $\langle \text{O} \rangle$, mit denen man 5 Mol Oxalsäure oxydieren kann, die an 5 Atomgewichten Ca gebunden waren:

2 KMnO_4	entsprechen 5 Ca
2(39-55-64)	5x40
316	200

2 Mol KMnO_4 liefern 5 $\langle \text{O} \rangle$ zweiwertig, die n-Lösung KMnO_4 enthält also $\frac{1}{5}$ Mol $\text{KMnO}_4 = 31,6 \text{ g/Liter}$; $31,6 \text{ g } \text{KMnO}_4$ entsprechen 20 g Ca.

1 ccm n-KMnO ₄ -Lösung entspricht also 20/1000g Calcium, 0,02 g Ca	
1 ccm n/100 KMnO ₄ -Lösung entspricht	0,002 g Ca
	0,2 mg Ca

Der chem.-rechnerische Ansatz für die Serum-Ca-Bestimmung lautet also:

$$\text{mg Ca/100 ccm Serum} = 50 \cdot x \cdot t \cdot 0,2 \text{ (Bestimmung f. 2 ccm!)} \\ = x \cdot t \cdot 10$$

x = verbrauchte ccm von n/100 KMnO_4 vom Titer (%-Gehalt) t.

Calcium-Bestimmung im Urin:

Nach Feststellung der Tagesmenge wurden 25 ccm Urin durch Tierkohle filtriert. Das Filtrat wurde 4 : 1 mit aqua bidest. verdünnt, und mit 1 Tropfen Trichloressigsäure leicht angesäuert. 1 ccm davon (0,8 ccm Urin) wurden mit 3 ccm aqua bidest. aufgefüllt und das Ganze verarbeitet wie bei der Blut-Ca-Bestimmung.

Chem.-rechnerischer Ansatz hierfür:

$$\text{mg Ca/gesamte Urinmenge} = \frac{x \cdot t \cdot 0,2 \cdot u}{0,8} \quad (\text{Bestimmung f. } 0,8 \text{ ccm})$$

$$\approx \frac{x \cdot t \cdot u}{4}$$

Calcium-Bestimmung im Faeces:

Von der in 1 : 10 aqua bidest. homogenisierten Faeces wurden 10 ccm unter Zugabe von konz. Salpetersäure verascht. Die Asche wurde mit konz. Salzsäure und zum Schluss mit 30 %iger Wasserstoffsuperoxydlösung eingedampft. Die weitere Verarbeitung wie bei der Blut-Ca-Bestimmung.

Chem. rechnerischer Ansatz:

$$\text{mg Ca/Gesamtstuhlmenge} = \frac{x \cdot t \cdot 0,2 \cdot s}{0,04}$$

$$\approx x \cdot t \cdot s \cdot 5$$

s $\approx$ Menge; 0,04 = Verdünnung.

Bestimmung der Stickstoff-Bilanz:

Die Stickstoff-Bilanz ergab sich aus N-Einfuhr (errechnet aus der Kost des Patienten nach Tabellen von Documenta Geigy) und N-Ausfuhr (errechnet aus der tgl. Ausscheidung von N im Harn).

Bestimmung des Blut-Stickstoffgehaltes:

Zur Enteiweissung wurden zu 2 ccm Serum 16 ccm n/12 H₂SO₄ gegeben, 3 Min. stehen gelassen, dann 2 ccm 10 %ige Natriumwolframatlösung zugefügt und 5 Min. stehen gelassen. Das Ganze wurde filtriert 5 ccm Filtrat (0,5 ccm Serum) wurden mit 1 ccm 50 %iger Schwefelsäure und 2 Glasperlen verascht bis weisse Dämpfe auftraten. Dann fügte man 2 Tropfen Perhydrol zu und liess abkühlen. Der Spezialveraschkolben wurde hierauf auf 35 ccm mit aqua dest. aufgefüllt und einige Male umgeschüttelt. Dann versetzte man 7 ccm hiervon mit 3 ccm Neßler's Reagenz.

(War nach dem Veraschen das Filtrat nicht klar, setzte man statt 1 ccm 50%iger Schwefelsäure 1 ccm Sondermischung hinzu - 300 ccm 85%iger H_3PO_4 und 100 ccm konz. H_2SO_4 - und liess 1 Woche bedeckt stehen. Die klare Flüssigkeit wurde abgenommen und zu je 100 ccm dieser Mischung 10 ccm 6%ige CuSO_4 -Lösung und 100 ccm aqua dest. gegeben.) Nach 10 Min. wurde, nachdem zuerst die Eichkurve aufgestellt worden war, bei Wellenlänge 436 des Eppendorf'schen Apparates abgelesen.

Aufstellung der Eichkurve:

4,716 g Ammoniumsulfat wurden in 1 Liter 0,2%iger H_2SO_4 gelöst. 1 ccm dieser Lösung enthält 1 mg N = 100 mg%. Hiervon 5 ccm auf 100 ccm 0,2%iger H_2SO_4 ergibt eine 5%ige Lösung, d.h. 1 ccm enthält 0,05 mg N. Jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6 ccm der 5%igen N-Lösung (entspr. 10-60 mg % N) wurden mit je 1 ccm 50%iger H_2SO_4 versetzt und auf 35 ccm aqua dest. aufgefüllt. 7 ccm dieser Lösung wurden mit 3 ccm Neßler's Reagens versetzt und nach 10 Min. abgelesen.

Stickstoff-Bestimmung im Urin:

Nach Feststellung der Urinmenge wurde der Harn durch Kohlepapier filtriert und eine Verdünnung 1 : 10 aqua dest. hergestellt. 0,1 ccm der Verdünnung wurden weiterverarbeitet wie bei der Blutstickstoff-Bestimmung.

ERGEBNISSE

Resultat unserer Untersuchung mit Nor-TPP:

Präparat 330 zeigte bei dem Patienten mit Osteoporose einen Einfluss auf den Calcium-Stoffwechsel:

Die Calcium-Bilanz steigt nach Gaben des Versuchspräparates jeweils steil an und zwar stärker als nach Gabe von Testoviron. (Nach Applikation von 50 mg Nor-TPP von -1400 mg Calcium auf + 500 mg Calcium, nach Applikation von 100 mg Nor-TPP von -700 mg Ca auf + 1400 mg Ca). Jeweils 2 Tage nach ihrem Ansteigen fällt die Kurve ebenso steil ab und wird wieder negativ.

Der Blut-Calcium-Spiegel fällt sowohl nach Gabe von Testoviron als auch des Versuchspräparates ab, stellt sich jedoch immer nach 2 - 3 Tagen wieder auf Werte zwischen 9,1 - 8,7 mg% ein.

Die Stickstoffbilanz reagiert auf Präparat 330 mit einem Anstieg, ist jedoch nach 3 Tagen wieder negativ.

Der Blutstickstoff-Gehalt steigt nach Applikation von 25 mg Testoviron von 25 mg% auf 37,5 mg% an, nach Gabe von 50 mg Präparat 330 erfolgt ein weiterer Anstieg auf 47,7 mg%. Applikation von 100 mg Präp. 330 ergibt keinen weiteren Anstieg, die Kurve behält jedoch Werte um 45 mg% bis zum Ende des Versuchs bei.

Nach Gabe von insgesamt 150 mg Nor-TPP, gegeben in zweimaliger Dosis von 50 und 100 mg im Abstand von 6 Tagen beobachteten wir eine Gewichtszunahme von 1,7 kg in 16 Tagen.

Eine subjektive Besserung im Allgemeinbefinden des Patienten war ausserdem feststellbar.

Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Resultat unserer Untersuchung mit Methyloestrenolon:

Präparat 306, das in einer Gesamtmenge von 250 mg (tgl 50 mg) verabreicht wurde, zeigte bei unserem Patienten mit Melanosarkom einen gewissen Einfluss auf den Stickstoffhaushalt.

Die Stickstoff-Bilanz, die zum Zeitpunkt der ersten Applikation negativ war, wurde am 3. Tag nach Beginn der Nor-TPP Behandlung positiv.

Der Blut-Stickstoffspiegel wurde durch Präp. 306 nicht wesentlich verändert.

Wir konnten eine Gewichtszunahme von 1 kg innerhalb 5 Tagen nach Applikation des Versuchspräparates feststellen.

Während der Behandlung mit Präp. 306 war das Allgemeinbefinden des Patienten etwas gebessert.

Nebenerscheinungen wurden auch bei diesem Patienten nicht gesehen.

DISKUSSION

Präparat 330 zeigte bei unserem Versuch einen positiven Einfluss auf den Calcium- und Stickstoff-Haushalt. Der Erfolg war jedoch bei unserem Patienten nicht anhaltend. Die Ursache hierfür mag sein, dass bei unserem Patienten keine typische Involutionsosteoporose vorliegt, da auch aus seiner Kindheit und Jugend häufig Knochenbrüche nach geringen Traumen bekannt waren. Es dürfte sich also hier um eine seit langem bestehende Mineralverarmung handeln (neben N und Ca waren auch die Phosphorwerte erniedrigt auf 3,2 mg%), die für eine dauerhafte Besserung einer langen Behandlungsdauer bedarf.

Mit Präparat 306 erzielten wir bei den Patienten mit Melanosarkom eine positive Stickstoffbilanz. Die relativ starke Gewichtszunahme und eine gewisse subjektive Besserung des Allgemeinbefindens des Pat. sprechen dafür, dass das Präparat als palliatives Mittel gegeben werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten die Wirkung von Präparat 330 (Nor-Androstenolon-phenylpropionat) auf den Calcium- und Stickstoffhaushalt bei Osteoporose. Unser Versuch ergab eine positive, jedoch nicht anhaltende Beeinflussung des Stickstoff- und Calciumstoffwechsels durch das Versuchspräparat. Wir beobachteten während der Behandlungsdauer eine Gewichtszunahme und eine subjektive Besserung im Allgemeinbefinden des Patienten.

Unerwünschte Nebenwirkungen traten nicht auf.

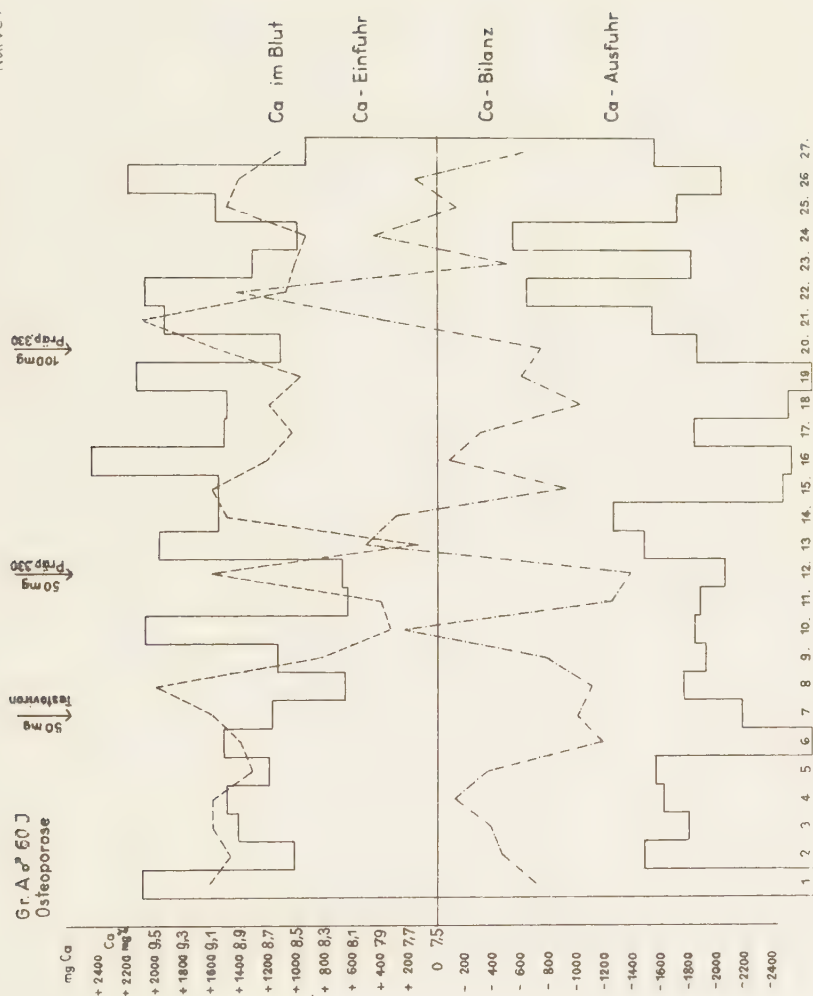
Die Untersuchung der Wirkung von Präparat 306 (Methyloestrenolon) auf den Stickstoffhaushalt eines Melanosarkom-Kranken zeigte einen positiven Effekt des Versuchspräparates auf die Stickstoffbilanz. Das Präparat bewirkte eine Gewichtszunahme und eine Besserung des Allgemeinbefindens des Patienten.

Auch hier wurden keine unerwünschten Nebenerscheinungen gesehen.

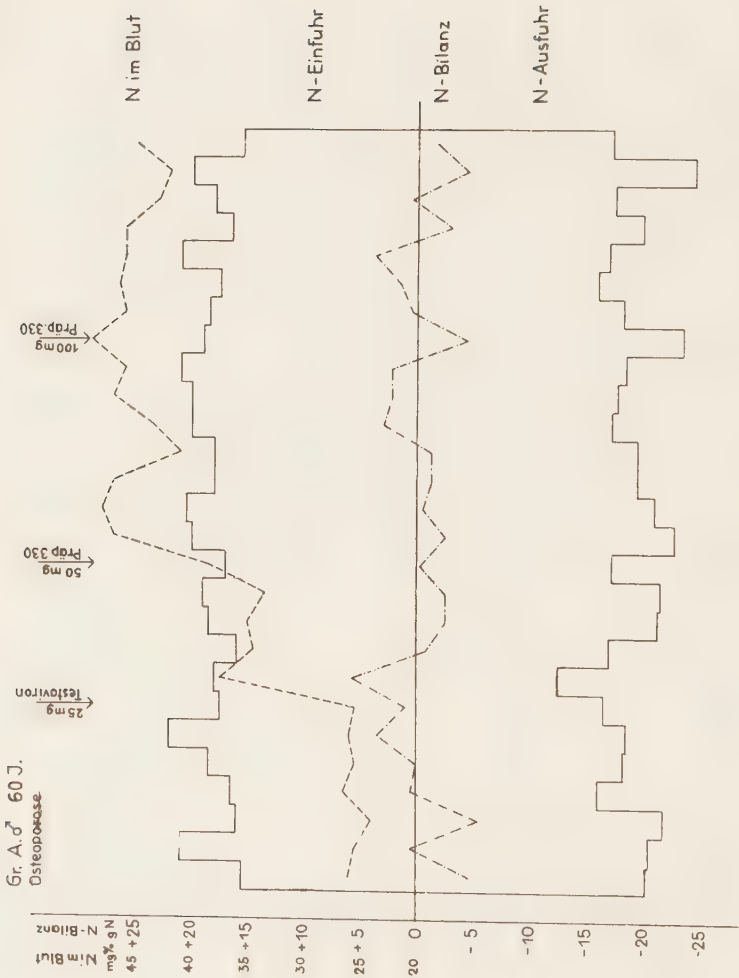
DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Dissertations-
Themas danke ich Herrn Professor Dr.
Seitz; für die Hilfe bei der Abfassung
der Arbeit danke ich Frau Dr. Engel-
hardt und Frau Dr. Woller.

Kurve 1

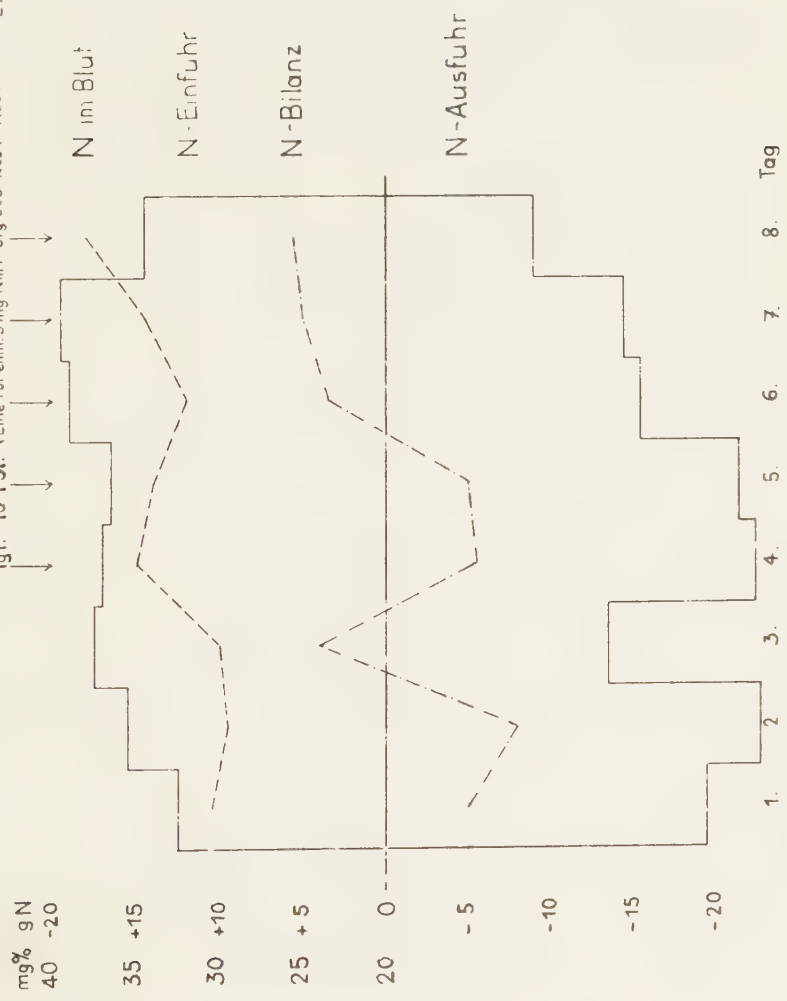


Kurve 2



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27.

Tgl. 10 Tgl. (Eine Tbl. enth. 5 mg NmT Org 306 Res P 1165)



Sch. J., Melanosarcom, 30 J.

LITERATURVERZEICHNIS
FÜR NOR-ANDROSTENOLONPHENYLPROPIONAT

- Hershberger, L.G., Shipley, E.G. u. Meyer, R.K.:
 Proc. Soc. Exptl. Biol. u. Med. 83, 175, 1953.
- Barnes, L.E., Stafford, R.O., Guild, M.E., Thale, L.C. u. Olse, K.J.:
 Endocrinology 55, 77, 1954.
- Overbeek, G.A. u. J. de Visser:
 Acta endocr. 22, 318, 1956.
- Saunders, F.J. u. Drill, V.A.:
 Endocrinology 58, 567, 1956.
- Mc. Swiney, R.R. u. Prunty, F.T.G.:
 J. Endocrinology 13, XXV, 56.
- Dekanski, J. u. Chapman, R.N.:
 Brit. J. Pharmacol. u. chemother. 8, 271,
 1953.
- Overbeek, G.A. u. J. de Visser:
 Acta endocr. 24, 209, 1957.
- Blasius, R., Käfer, K. u. W. Seitz:
 Klin. Wschr. 35, 308, 1957.
- Hartenbach, W.:
 Münch. Med. Wschr. 98, 1657, 1956.
- Jonxis, J.H.P., u. B. C. Maata
 Ned. T. Geneesk. 101, 389, 1957.
- Gerbrandy, J. u. H. B. A. Hellendoorn:
 Ned. T. Geneesk. 101, 1257, 57.
- Griboff, S.I.:
 Clin. Endocrinal. a. Metab. 14, 378, 1954.
- Laird-Myers, W.P., C.D. West, O.H. Pearson, c.s.:
 J. Amer. med. Ass. 161, 127-131, 1956.
- Kennedy, B.J., I.T. Nathanson:
 Amer. J. Med. 19, 337-349, 1955.
- Dommelen, C.K.V. van:
 Ned. T. Geneesk. 100, III, 2332, 1956.

- Den Hoed, S. Deerde: Jaarboek v. Kankeronderzoek en Kanker-
bestrijding in Ned. 1953 pag. 225.
- Dorfman u. Shipley: "The Androgens", New York 1956.
- Meyer, A.: Biochem. Biophys. Acta 17, 441, 1955.
- Werff, J. Th. von der: J. belge Radiol. 39, 920, 1956.
- Lambillon: Brux. méd. 1957, 37 No. 40, 1475.

LITERATURVERZEICHNIS
FÜR METHYLOESTRENOLON:

- Djerassi, C., Miromontes, L., Rosenkranz, G. u. Sondheimer, F.:
J. Am. Chem. Soc. 76, 4092, 1945.
- G. A. Overbeek und de Visser:
Akta Endocrinol. 22, 318-329, 56.
- R. Blasius, K. Käfer, u. W. Seitz:
Klin. Wschr. 35, 308, 1957.
- J. Ferin: Acta Endocrinology 22, 303-317, 1956.
- H.-J. Stämmeler u. Chr. Lauritzen
Med. Klinik 51. Jahrg. Nr. 51-21. Dez.
1956, S. 2167-2170 u. S. 2173-2174.

LEBENSLAUF

Am 23. 5. 1930 wurde ich in München als Tochter des Schreinermeisters Franz Lang und seiner Ehefrau Paula Lang geboren. Von 1937 bis 1944 besuchte ich 7 Klassen Volksschule in München und trat anschließend in die 3jährige Städtische Mittelschule am Salvatorplatz über. Von 1947 bis 1950 besuchte ich die Oberrealschule am Anger in München und schloss meine Schulzeit im Juni 1950 mit dem Abitur ab. Von August 1950 bis Mai 1952 arbeitete ich in der chemisch-pharmazeutischen Fabrik Luitpold-Werk als Kontroistin. Im Mai 1952 begann ich an der Universität München das Medizinstudium. Nach 11 Semestern beendete ich das Studium im Dezember 1957 mit dem Staatsexamen.

